



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0048605

(51)^{2020.01} A61K 9/00; A61K 31/4725; A61K 9/50; (13) B
A61K 31/4545; A61K 31/519

(21) 1-2020-06859

(22) 25/04/2019

(86) PCT/EP2019/060605 25/04/2019

(87) WO 2019/211159 07/11/2019

(30) 201811016594 02/05/2018 IN

(45) 25/07/2025 448

(43) 25/03/2021 396A

(73) Ferring B.V. (NL)

Polaris Avenue 144, 2132 JX Hoofddorp, Netherlands

(72) SONAVANE, Ganeshchandra (IN); LOKHANDE, Parag (IN); SETHI, Pradeep (IN);
WAGH, Tushar (IN).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) DƯỢC PHẨM ĐƯỢC CẢI THIẾN

(21) 1-2020-06859

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm rắn, chảy tự do chứa một hoặc nhiều thành phần hoạt tính và hỗn hợp chứa sorbitol và parafin lỏng, bao gói chứa dược phẩm, quy trình sản xuất dược phẩm và sử dụng hỗn hợp trong chế phẩm.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm, đến phương pháp bào chế dược phẩm và sử dụng chúng để điều trị và phòng ngừa bệnh ở động vật có vú, cụ thể là người.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Dạng liều dược mà tan nhanh khi cho vào miệng của bệnh nhân, nhờ đó phân phối liều mong muốn của dược chất, là đặc biệt hữu dụng khi dạng liều này có thể dùng không cần nước. Các dạng liều như vậy thường được ưu tiên dùng cho trẻ em và người già và cả những người gặp khó khăn trong việc nuốt và/hoặc uống viên nén hoặc viên nang.

Dạng liều tan nhanh thường được bào chế sử dụng quy trình nhiều bước. Một vài trong số các quy trình này sử dụng bước làm đông khô trong đó dung môi được loại bỏ ra khỏi dung dịch và/hoặc hỗn dịch chứa dược chất, nguyên liệu chất mang và dung môi.

Dược phẩm được sản xuất bằng cách làm đông khô có nhiều ưu điểm nhưng cũng có nhiều thách thức như các vấn đề về dòng chảy tự do, sự hút ẩm, vị đắng, độ đồng nhất liều lượng và độ đồng nhất thành phần. Sáng chế nhằm mục đích khắc phục các vấn đề này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hỗn hợp trộn mới gồm sorbitol và parafin lỏng để sử dụng trong việc cải thiện các tính chất chế phẩm của dược phẩm ở một vài thông số, nghĩa là tính chất chảy, tránh ẩm, tính chất khử tĩnh điện và tính chịu nén (Chỉ số Carr). Hỗn hợp trộn cũng có thể chứa axit xitric và có khả năng làm giảm vị đắng của thuốc.

Do đó, sáng chế đề xuất dược phẩm rắn, chảy tự do, chứa một hoặc nhiều thành phần hoạt tính và hỗn hợp trộn chứa hoặc gồm sorbitol, parafin lỏng và tùy ý axit xitric.

Sáng chế còn đề xuất hỗn hợp trộn, chứa hoặc gồm sorbitol, parafin lỏng và tùy ý axit xitric, để sử dụng trong sản xuất dược phẩm chứa một hoặc nhiều thành phần hoạt tính.

Sáng chế cũng đề xuất quy trình sản xuất dược phẩm rắn theo sáng chế, bao gồm các bước:

- (a) tạo bột đông khô bằng cách sấy thăng hoa dung môi từ chế phẩm chứa một hoặc nhiều thành phần hoạt tính và dung môi;
- (b) tạo hỗn hợp trộn chứa hoặc gồm sorbitol, parafin lỏng và tùy ý axit xitric;
- (c) trộn hỗn hợp trộn thu được ở bước (b) với bột đông khô thu được ở bước (a).

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 là hình so sánh chỉ số Tính chịu nén (Chỉ số Carr) của chế phẩm trong Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh A-E.

Fig. 2 là hình so sánh tỷ số Hausner của chế phẩm trong Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh A-E.

Fig. 3 là hình mô tả % lượng ẩm của chế phẩm trong Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh A-E theo hàm của thời gian bảo quản.

Fig. 4 là hình so sánh % lượng dư của chế phẩm trong Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh A-E.

Fig. 5 là ảnh gói dài theo sáng chế.

Fig. 6 là hình so sánh chỉ số Tính chịu nén (Chỉ số Carr) của chế phẩm trong Ví dụ 2 và Ví dụ so sánh F-K.

Fig. 7 là hình so sánh tỷ số Hausner của chế phẩm trong Ví dụ 2 và Ví dụ so sánh F-K.

Fig. 8 là hình mô tả % lượng ẩm của chế phẩm trong Ví dụ 2 và Ví dụ so sánh F-K theo hàm của thời gian bảo quản.

Fig. 9 là hình so sánh % lượng dư của chế phẩm trong Ví dụ 2 và Ví dụ so sánh F-K.

Fig. 10 là hình so sánh chỉ số Tính chịu nén (Chỉ số Carr) của chế phẩm trong Ví dụ 3-4 và Ví dụ so sánh L-Q.

Fig. 11 là hình so sánh tỷ số Hausner của chế phẩm trong Ví dụ 3-4 và Ví dụ so sánh L-Q.

Fig. 12 là hình mô tả % lượng ẩm của chế phẩm trong Ví dụ 3-4 và Ví dụ so sánh L-Q theo hàm của thời gian bảo quản.

Fig. 13 là hình so sánh % lượng dư của chế phẩm trong Ví dụ 3-4 và Ví dụ so sánh L-Q

Fig. 14 là hình so sánh chỉ số Tính chịu nén (Chỉ số Carr) của chế phẩm trong Ví dụ 5 và Ví dụ so sánh R-W.

Fig. 15 là hình so sánh tỷ số Hausner của chế phẩm trong Ví dụ 5 và Ví dụ so sánh R-W.

Fig. 16 là hình mô tả % lượng ẩm của chế phẩm trong Ví dụ 5 và Ví dụ so sánh R-W theo hàm của thời gian bảo quản.

Fig. 17 là hình so sánh % lượng dư của chế phẩm trong Ví dụ 5 và Ví dụ so sánh R-W

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất hỗn hợp trộn mới gồm sorbitol và parafin lỏng để sử dụng trong việc cải thiện tính chất chế phẩm của dược phẩm ở một vài thông số, nghĩa là tính chất chảy, tránh ẩm, tính chất khử tĩnh điện và tính chịu nén. Hỗn hợp trộn cũng có thể chứa axit xitric và có khả năng làm giảm vị của thuốc đắng.

Hỗn hợp trộn mới, khi được trộn với bột đông khô, tạo ra dược phẩm có các tính chất được cải thiện, ví dụ, tính chất chảy, tránh ẩm, tính chất khử tĩnh điện và tính chịu nén.

Do đó, sáng chế đề xuất dược phẩm rắn, chảy tự do chứa một hoặc nhiều thành phần hoạt tính và hỗn hợp trộn chứa hoặc gồm sorbitol, parafin lỏng và tùy ý axit xitric.

Tốt hơn là, chế phẩm này chứa 0,01% đến 30% khối lượng một hoặc nhiều thành phần hoạt tính, 70% đến 99,99% khối lượng hỗn hợp trộn, và 0% đến 30% khối lượng một hoặc nhiều tá dược được dụng khác. Tốt hơn nữa là, chế phẩm này chứa 0,1% đến 28% khối lượng một hoặc nhiều thành phần hoạt tính, 72% đến 99,9% khối lượng hỗn hợp trộn, và 5% đến 30% khối lượng một hoặc nhiều tá dược được dụng khác. Theo một phương án của sáng chế, chế phẩm thu được bằng quy trình bao gồm các bước tạo hỗn hợp trộn bằng cách trộn sorbitol, parafin lỏng và tùy ý axit xitric, và bổ sung hỗn hợp trộn vào (các) thành phần hoạt tính, mà tốt hơn là bột đông khô.

Sáng chế còn đề xuất hỗn hợp trộn chứa hoặc gồm sorbitol, parafin lỏng và tùy ý axit xitric để sử dụng trong sản xuất dược phẩm chứa một hoặc nhiều thành phần hoạt tính. Hỗn hợp trộn tốt hơn là chứa 95 đến 99,9% khối lượng sorbitol, 0,1% đến 5% khối lượng parafin lỏng, và 0 đến 4% khối lượng axit xitric. Tốt hơn nữa là, hỗn

hợp trộn chứa 96 đến 99,5% khối lượng sorbitol, 0,5% đến 4% khối lượng parafin lỏng, và 0,5 đến 2% khối lượng axit xitric. Theo một phương án, hỗn hợp trộn gồm các thành phần chỉ định, theo tỷ lệ được ưu tiên và ưu tiên hơn được chỉ định.

Sáng chế cũng đề xuất quy trình sản xuất dược phẩm rắn theo sáng chế, bao gồm các bước:

- (a) tạo bột đông khô bằng cách sấy thăng hoa dung môi từ chế phẩm chứa một hoặc nhiều thành phần hoạt tính và dung môi;
- (b) tạo hỗn hợp trộn chứa hoặc gồm sorbitol, parafin lỏng và tùy ý axit xitric;
- (c) trộn hỗn hợp trộn thu được ở bước (b) với bột đông khô thu được ở bước (a).

Quy trình theo sáng chế cho phép thu được dược phẩm rắn ở dạng bột chảy tự do.

Các tỷ lệ ưu tiên của thành phần hoạt tính, sorbitol, parafin lỏng, axit xitric và hỗn hợp trộn trong quy trình theo sáng chế là giống như trong dược phẩm theo sáng chế.

Dung môi dùng trong chế phẩm cần được đông khô, chứa thành phần hoạt tính và dung môi, thường là nước.

Thuật ngữ "*thành phần hoạt tính*" và "*thành phần dược tính*" được sử dụng thay thế lẫn nhau.

Dược phẩm theo sáng chế chứa một hoặc nhiều thành phần dược tính. Chúng có thể được chọn từ, ví dụ, oligopeptit, polypeptit (protein), nucleotit, polynucleotit và "các phân tử nhỏ". Ví dụ không giới hạn về thành phần dược tính mà có thể được sử dụng trong sáng chế là chất giảm đau, chất phong bế alpha, chất chống dị ứng, chất chống hen, chất chống viêm mũi, chất chống mề đay, chất chống viêm, chất chống loạn nhịp tim, chất kháng khuẩn, thuốc chống loạn thần, thuốc chống tiểu đường, thuốc chống lợi tiểu, thuốc chống co giật, chất chống nấm, chất chống bệnh gút, chất chống tăng huyết áp, chất chống tiểu tiện không tự chủ, chất chống đau nửa đầu, chất chống ngộ độc muscarin và chất ức chế miễn dịch, chất kháng virus, thuốc chống âu lo, thuốc an thần, thuốc ngủ và thuốc an thần, chất chống tăng sản lạnh tính (chất BPH), chất chống sung huyết, thuốc lợi tiểu, enzym, chất chống bệnh parkinson, chất dùng cho dạ dày-ruột, chất đối kháng thụ thể histamin, chất vô sinh, chất gây lạc nội

mạc tử cung, chất điều trị thay thế hormon, chất điều tiết lipid, chất gây mê cục bộ, chất thần kinh cơ, chất suy giảm vận động, chất dinh dưỡng, vắc xin uống, protein, peptit và thuốc tái tổ hợp, chất ức chế bơm proton, chất chống tâm thần phân liệt, hormon, thuốc tránh thai, chất rối loạn co giật/rối loạn hoảng sợ, chất rối loạn chức năng giới tính (nam và nữ) và v.v.

Ví dụ cụ thể không giới hạn về các thành phần hoạt tính này là:

Chất giảm đau: desloratadine, loratadine, Montelukast, Montelukast natri, Cetirizin, Fexofenadin, Ebastine.

Chất phong bế alpha: Tamsulosin, Silodosin

Chất giảm đau và chất chống viêm: aspirin, aloxiprin, auranofin, azapropazon, benorylat, diflunisal, etodolac, fenbufen, fenoprofen canxi, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, axit meclofenamic, axit mefenamic, nabumeton, naproxen, oxaprozin, oxyphenbutazon, phenylbutazon, piroxicam, sulindac, paracetamol.

Chất chống loạn nhịp tim: amiodaron HCl, disopyramit, flecainit axetat, quinidin sulphat.

Chất kháng khuẩn: benethamin penixilin, cinoxacin, ciprofloxacin HCl, clarithromyxin, clofazimine, cloxaxilin, demecloxyclin, doxyxycilin, erythromyxin, ethionamit, imipenem, axit nalidixic, nitrofurantoin, rifampixin, spiramycin, sulphabenzamit, sulphadoxin, sulphamerazin, sulphacetamit, sulphadiazin, sulphafurazol, sulphamethoxazol, sulphapyridin, tetraxycilin, trimethoprim.

Thuốc chống loạn thần: amoxapin, ciclazindol, maprotilin HCl, mianserin HCl, nortriptylin HCl, trazodon HCl, trimipraminmaleat.

Thuốc chống tiểu đường: axetohexamit, clorpropamit, glibenclamit, gliclazide, glipizide, tolazamit, tolbutamit.

Thuốc chống lợi tiểu: desmopressin và chất tương tự của nó, desmopressin axetat.

Thuốc chống co giật: beclamit, carbamazepin, clonazepam, ethotoin, methoin, methsuximit, methylphenobarbitone, oxcarbazepin, paramethadion, phenacemide, phenobarbiton, phenytoin, phensuximit, primidon, sulthiame, axit valproic.

Chất chống nấm: amphotericin, butoconazol nitrat, clotrimazol, econazol nitrat, fluconazol, flucytosin, griseofulvin, itraconazol, ketoconazol, miconazol, natamycin, nystatin, sulconazol nitrat, terbinafin HCl, terconazol, tioconazol, axit undecenoic.

Chất chống bệnh gút: allopurinol, probenecid, sulphinpyrazon.

Chất chống tăng huyết áp: amlodipin, benidipin, darodipin, dilitazem HCl, diazoxit, felodipin, guanabenz axetat, indoramin, isradipin, minoxidil, nicardipin HCl, nifedipin, nimodipin, phenoxybenzamin HCl, prazosin HCl, reserpin, terazosin HCl.

Chất chống đau nửa đầu: rizatriptan, dihydroergotamin mesylat, ergotamin tartrat, methysergide maleat, pizotifen maleat, sumatriptan suxinat, cafein.

Chất chống ngộ độc muscarin: oxybutinin, tolterodin, atropin, benzhexol HCl, biperiden, ethopropazin HCl, hyoscine butyl bromua, hyoscyamin, mepenzolat bromua, orphenadrin, oxyphencylmin HCl, tropicamit.

Chất chống viêm mũi, chất chống mề đay: Cetirizin, fexofenadin, ebastin, loratadin, montelukast.

Chất kháng virus: acyclovir, amantadin hydroclorua, famciclovir, zidovadin, didanosin, zalcitabin, foscarnet natri.

Chất chống lo âu, thuốc an thần, thuốc ngủ và thuốc an thần: alprazolam, amylobarbiton, barbiton, bentazepam, bromazepam, bromperidol, brotizolam, butobarbiton, carbromal, chlordiazepoxit, Chlorpheniramin, clomethiazol, clopromazin, clobazam, clonazepam, clotiazepam, clozapin, diazepam, droperidol, ethinamat, flunanison, flunitrazepam, fluopromazine, flupenthixol decanoat, fluphenazin decanoat, flurazepam, haloperidol, lorazepam, lormetazepam, medazepam, meprobamat, methaqualon, midazolam, nitrazepam, oxazepam, pentobarbiton, perphenazin phenylephrin, pimozide, prochlorperazin, pseudoephedrin HCL, sulpride, temazepam, thioridazin, triazolam, zopiclon.

Thuốc tránh thai: clomiphene xitrat, danazol, desogestrel, ethinyloestradiol, ethynodiol, ethynodiol diaxetat, levonorgestrel, medroxyprogesteron axetat, mestranol, methyltestosteron, norethisteron, norethisteron enanthat, norgestrel, estradiol, estrogen liên hợp, dydrogesteron, progesteron, stanozolol, stilboestrol, testosteron, tibolone.

Chất chống sung huyết: pseudoephedrin hydroclorua.

Thuốc lợi tiểu: axetazolamit, amiloride, bendrofluazide, bumetanide, clothiazide, clothalidon, axit ethacrynic, frusemide, metolazon, spironolacton, triamteren.

Enzym: pancreatin, pepsin, lipaza.

Chứng động kinh: Gabapentin

Chất chống bệnh parkinson: bromocriptin mesylat, lysuride maleat, selegilin, para-floselegilin, lazabemide, rasagilin, 2-BUMP [N-(2-butyl)-N-methylpropargylamin], M-2-PP [N-metyl-N-(2-pentyl)-propargylamin], MDL-72145 [beta-(flometylen)-3,4-dimetoxi-benzenetanamin], mofegilin, apomorphin, N-propylnoraporphin, cabergolin, metergolin, naxagolide, pergolide, piribedil, ropinirol, terguride, quinagolide.

Chất dùng cho dạ dày-ruột: bisacodyl, cimetidin, cisapride, diphenoxylat HCl, domperidon, metoclopramit, famotidin, loperamit, mesalazin, nizatidin, esomeprazol, metopimazin, pantoprazol, ondansetron HCl, Granisetron, tropisetron, dolasetron, ranitidin HCl, sulphasalazin. Lanzoprazol.

Chất đối kháng thụ thể histamin: acrivastin, astemizol, cinnarizin, xyclizin, cyproheptadin HCl, dimenhydrinat, flunarizin HCl, loratadin, meclozin HCl, oxatomide, terfenadin, triprolidin.

Hormon: Hormon sinh trưởng của người (Human Growth hormone-HGH), Hormon kích thích tạo nang trứng (Follicle Stimulating Hormone-FSH), chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin (GnRH), nafarelin Triptorelin, cetorelix, atosiban.

Chất điều trị thay thế hormon: dydrogesteron.

Chất chống tăng huyết áp: Enalapril.

Chất lactat hóa: Oxytocin, chất chủ vận oxytocin.

Chất điều tiết lipid: bezafibrate, clofibrate, fenofibrate, gemfibrozil, probucol.

Chất gây mê cục bộ: amethocain, amylocain, benzocain, bucricain, bupivacain, butacain, butanilicain, butoxycain, butyl aminobenzoat, carticain, cloroprocain, cinchocain, clibucain, clormecain, coca, cocain, xyclomethycain, dimethisoquin, diperonon, dyclocain, etyl clorua, etyl p-piperidinoacetylaminobenzoat, etidocain,

hexylcain, isobutamben, ketocain, lignocain, mepivacain, meprylcain, myrtecain, octacain, oxethazain, oxybuprocain, paretoxycain, pramoxin, prilocain, procain, propranocain, propoxycain, proxymetacain, ropivacain, tolycain, tricain, trimecain, vadocain.

Chất suy giảm vận động: diphenhydramin.

Chất thần kinh cơ: pyridostigmin.

Chất ức chế androgen không steroid: Enzalutamid.

Chất dinh dưỡng: betacaroten, vitamin, như vitamin A, vitamin B₂, vitamin D, vitamin E, vitamin K, khoáng chất.

Vắc xin uống: để ngăn ngừa hoặc làm giảm các triệu chứng của bệnh như bệnh cúm, lao, viêm màng não, viêm gan, ho gà, bại liệt, uốn ván, bạch hầu, sốt rét, dịch tả, herpes, thương hàn, HIV, AIDS, sởi, bệnh Lyme, tiêu chảy du lịch, viêm gan A, B và C, viêm tai giữa, sốt Dengue, bệnh dại, bệnh khó thở, rubella, sốt vàng da, kiết lỵ, bệnh Legionnaires, bệnh Toxoplasmosis, sốt Q, sốt xuất huyết, sốt xuất huyết Argentina, bệnh mục xương, bệnh Chagas, nhiễm trùng đường tiết niệu do E. coli gây ra, bệnh phế cầu khuẩn, quai bị, Chikungunya, sốt Hay, hen suyễn, viêm khớp dạng thấp, caxinom, bệnh trùng cầu, bệnh Newcastle, viêm phổi địa phương, bệnh bạch cầu ở mèo, viêm mũi teo, viêm quầng, bệnh tay chân miệng và viêm phổi ở lợn, hoặc để ngăn ngừa hoặc làm giảm triệu chứng của bệnh gây ra do Vibrio species, Salmonella species, Bordetella species, Haemophilus species, Toxoplasmosis gondii, Cytomegalovirus, Chlamydia species, Streptococcal species, Norwalk Virus, Escherichia coli, Helicobacter pylori, Rotavirus, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Adenovirus, Epstein Barr Virus, virus viêm não Nhật Bản, Pneumocystis carini, Herpes đơn, Clostridia species, virus hợp bào hô hấp, Klebsiella species, Shigella species, Pseudomonas aeruginosa, Parvovirus, Campylobacter species, Rickettsia species, Varicella zoster, Yersinia species, Ross River Virus, J.C. Virus, Rhodococcus equi, Moraxella catarrhalis, Borrelia burgdorferi và Pasteurella haemolytica, BCG.

Chất chống rối loạn chức năng: Tamsulosin, trospium clorua, tolterodin, oxybutynin, Solifenacin.

Protein, peptit và thuốc tái tổ hợp: hormon và iso-hormon tái tổ hợp, xytokin tái tổ hợp, plasminogen tái tổ hợp, protein dung hợp thụ thể TNF, kháng thể đơn dòng, axit nucleic, oligonucleotit đối mã, oligonucleotit, glycoprotein và phân tử bám dính, Calcitonin, octreotide, insulin và chất tương tự insulin, etanercept, pegfilgrastim, liraglutide, bivalirudin, nesiritide, ceruletide, bentiromide, exenatide, gonadorelin, enfuvirtide, vancomycin, icatibant, secretin, leuprolide, glucagon tái tổ hợp, oxytocin, sermorelin, gramicidin D, Insulin tái tổ hợp, capreomycin, vasopressin, cosyntropin, bacitracin, abarelix, vapreotide, thymalfasin, mecasermin, teriparatide, corticotropin, pramlintide.

Chất liên kết phosphat: Sevelamer.

Chất rối loạn chức năng giới tính: Cabergolin, oxytocin, tadalafil, sildenafil, vardenafil.

Chất kích thích: amphetamin, dexamphetamin, dexfenfluramin, fenfluramin.

Theo một phương án cụ thể, thành phần hoạt tính của chế phẩm theo sáng chế được chọn từ nhóm gồm desloratadin, montelukast, solifenacin, silodosin, sildenafil và muối được dụng bất kỳ của chúng.

Theo một phương án cụ thể, thành phần hoạt tính của chế phẩm theo sáng chế là desloratadin.

Theo một phương án cụ thể, thành phần hoạt tính của chế phẩm theo sáng chế là sildenafil.

Theo một phương án cụ thể, thành phần hoạt tính của chế phẩm theo sáng chế là solifenacin.

Ngoài các thành phần nêu trên, chế phẩm cũng có thể bao gồm các tá dược khác (chất phụ trợ, chất thêm) như, nhưng không giới hạn ở chất độn, chất làm đặc (bao gồm nhưng không giới hạn ở gồm guar và gồm xanthan), chất gắn kết, chất pha loãng, chất làm trơn, chất điều chỉnh pH, chất bảo vệ, chất tăng cường độ nhớt, chất làm bắc, chất gây rã không sủi bọt, chất gây rã sủi bọt, chất hoạt động bề mặt, chất chống oxy hóa, chất thấm ướt, chất tạo màu, chất tạo hương vị, chất che vị, chất tạo ngọt, chất bảo quản và v.v.

Đường dùng thích hợp đối với dạng liều theo sáng chế là dùng qua đường miệng.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng cho bệnh nhân ở dạng bột.

Theo một khía cạnh khác, dược phẩm theo sáng chế được chứa trong bao gói cung cấp liều đơn của chế phẩm, còn gọi là dạng liều đơn vị. Ví dụ không giới hạn về bao gói/dạng liều đơn vị là gói nhỏ và thanh dài.

Theo một phương án khác, dược phẩm theo sáng chế, ví dụ, ở dạng bột, được đóng gói thành dạng đa liều, nghĩa là dạng liều cho phép lấy ra nhiều liều với lượng tùy ý. Ví dụ không giới hạn về dạng đa liều là chai và vật chứa khác bất kỳ có khả năng chứa bột.

Bệnh nhân được sử dụng chế phẩm bột chảy tự do theo sáng chế sẽ chắc chắn là nhận được toàn bộ liều, nghĩa là sẽ không bị sót lại chế phẩm trong bao gói/dạng liều đơn vị.

Theo một phương án, việc dùng qua đường miệng được tiến hành bằng cách đổ hết túi, thanh dài hoặc túi đơn vị (khác bất kỳ) chứa bột lên lưỡi và nuốt xuống.

Theo một phương án khác, việc dùng qua đường miệng được tiến hành bằng cách hòa tan bột trong dung môi (ví dụ, cốc nước) và sau đó uống dung dịch.

Liều chính xác và chế độ dùng dạng liều sẽ nhất thiết phụ thuộc vào tác dụng trị liệu cần nhận được và có thể thay đổi theo thành phần hoạt tính cụ thể, đường dùng, và tuổi tác và tình trạng của từng đối tượng sử dụng chế phẩm. Đôi khi, bệnh nhân có thể được yêu cầu dùng hai hoặc số dạng liều đơn vị khác bất kỳ, ví dụ thanh dài, trong một lần dùng, hoặc đôi khi chỉ một phần, như một nửa hoặc một phần tư, dạng liều đơn vị trong một lần dùng.

Chế phẩm theo sáng chế là đặc trưng ở chỗ chúng có tính chất chảy, lượng ẩm, tính chất khử tĩnh điện và tính chịu nén được cải thiện.

Dược phẩm theo sáng chế có thể thu được bằng cách:

- (a) tạo bột đông khô bằng cách sấy thăng hoa dung môi (ví dụ nước), ví dụ trong quy trình sấy thăng hoa, từ chế phẩm chứa thành phần hoạt tính và dung môi;
- (b) tạo hỗn hợp trộn chứa sorbitol và parafin lỏng. Hỗn hợp trộn có thể tùy ý chứa axit xitric;

(c) trộn hỗn hợp trộn với bột đông khô thu được ở bước (a) để thu được dược phẩm có tính chất chảy, tránh ẩm, tính chất khử tĩnh điện và tính chịu nén được cải thiện.

Theo một phương án, chế phẩm chảy tự do thu được được đưa vào thanh dài.

Theo một phương án khác, chế phẩm chảy tự do thu được được đưa vào gói.

Hỗn hợp trộn chảy tự do chứa sorbitol và parafin lỏng được trộn với bột đông khô bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực như trộn hình học hoặc trộn bằng loại máy trộn bất kỳ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế còn được mô tả bởi các ví dụ dưới đây, các ví dụ này không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế được yêu cầu bảo hộ theo cách bất kỳ.

Nguyên liệu và phương pháp

Nguyên liệu	Được sản xuất bởi	Được cung cấp bởi
Polacrillin kali (nhựa)	Dow France S.A.S	Colorcon India
Maltodextrin	Roquette France	Signet India
Axit xitric	Merck	Merck
Bột talc	Imerys Talc	Signet India
Magie stearat	Sun-shine	Sun-shine
Parafin lỏng	Ashwini chemicals pvt. Ltd.	Ashwini chemicals pvt. Ltd.
Sorbitol	Roquette	Signet India
Desloratadine	Enaltec	Enaltec
Natri Hydroxit	Merck	Merck
Manitol	Roquette France	Signet India
Hydroxypropyl xenluloza L	Ashland	Ashland
Viên axit tartric	Ideal cures	Ideal cures
Sildenafil xitrat	Rakshit drugs	Rakshit drugs
Solifenacin	MSN Lab	MSN Lab

Ví dụ 1: Chế phẩm giả dược

Chế phẩm (giả dược) được bào chế sử dụng các thành phần dưới đây:

	Thành phần	Lượng trong mỗi 1000 thanh dài (g)
Hạt được làm đông khô được bào chế từ chế phẩm lỏng gồm:		
1	Nhựa	20,0
2	Maltodextrin	77,0
3	Axit xitric	3,0
4	Nước	Lượng đủ đến 400 g
Hỗn hợp trộn		
5	Sorbitol	394,5
6	Axit xitric	3,0
7	Parafin lỏng	2,5

Quy trình sản xuất

I. Hạt đông khô

1. Axit xitric được hòa tan trong 200 g nước sử dụng máy khuấy từ/phía trên trong 5 phút.
2. Nhựa được thêm vào trong khi khuấy liên tục và thể phân tán hình thành được giữ ở trạng thái khuấy trong 1 giờ.
3. Maltodextrin được thêm vào trong khi khuấy liên tục.
4. Khối lượng cuối của dung dịch/thể phân tán được đưa đến 400 g sử dụng nước tinh khiết.
5. Tiếp tục trộn dung dịch/thể phân tán trong 10 phút trong máy khuấy từ/phía trên.
6. Dung dịch/thể phân tán này được đổ đầy vào khay thép không gỉ và được sấy thăng hoa trong thiết bị làm đông khô.
7. Sau khi hoàn tất quá trình sấy thăng hoa, bánh đông khô được sàng qua rây #40 để thu được hạt đông khô.

II. Hỗn hợp trộn

8. Sorbitol được đưa qua rây #40 và được trộn với axit xitric đã nghiền và sàng trong thiết bị trộn hình nón kép trong 2 phút ở 10 vòng/phút.

9. Parafin lỏng được thêm nhỏ giọt vào 40 g hỗn hợp từ bước 8, và được trộn bằng tay để thu được hỗn hợp trộn được phân bố đồng nhất.
10. Hỗn hợp trộn được sàng qua rây #60 và sau đó được trộn với hỗn hợp còn lại từ bước 8 sử dụng thiết bị trộn hình nón kép trong 3 phút ở tốc độ 10 vòng/phút để thu được hỗn hợp trộn cuối cùng.

III. Chế phẩm

11. Hạt đông khô từ bước 7 được trộn với hỗn hợp trộn cuối từ bước 10 trong thiết bị trộn hình nón kép trong 5 phút ở tốc độ 10 vòng/phút để thu được chế phẩm (giả được) chảy tự do.
12. Chế phẩm chảy tự do được điền đầy vào các thanh dài và đóng kín, ở 500 mg mỗi thanh dài (xem Fig. 5).

Ví dụ 2: Chế phẩm desloratadin

Chế phẩm desloratadin được bào chế sử dụng các thành phần sau:

	Thành phần	Lượng trong mỗi 1000 thanh dài (g)
Hạt đông khô được bào chế từ chế phẩm lỏng gồm:		
1	Desloratadin	10,0
2	Nhựa	20,0
3	Maltodextrin	67,0
4	Axit xitric	3,0
5	Nước	lượng đủ đến 400 g
Hỗn hợp trộn		
6	Sorbitol	394,5
7	Axit xitric	3,0
8	Parafin lỏng	2,5

Quy trình sản xuất

I. Hạt đông khô

1. Axit xitric được hòa tan trong 200 g nước sử dụng máy khuấy từ/phía trên trong 5 phút.

2. Desloratadin được thêm vào ở điều kiện khuấy liên tục sử dụng máy khuấy từ/phía trên.
3. Nhựa được thêm vào ở điều kiện khuấy liên tục và thể phân tán hình thành được giữ ở trạng thái khuấy trong 1 giờ.
4. Maltodextrin được thêm vào ở điều kiện khuấy liên tục.
5. Khối lượng cuối của dung dịch/thể phân tán được đưa đến 400 g sử dụng nước tinh khiết.
6. Tiếp tục trộn dung dịch/thể phân tán trong 10 phút trong máy khuấy từ/phía trên.
7. Dung dịch/thể phân tán này được đổ đầy vào khay thép không gỉ và được sấy thăng hoa trong thiết bị làm đông khô.
8. Sau khi hoàn tất quá trình sấy thăng hoa, bánh đông khô được sàng qua rây #40 để thu được hạt đông khô.

II. Hỗn hợp trộn

9. Sorbitol được đưa qua rây #40 và được trộn với axit xitric đã được nghiền và sàng trong thiết bị trộn hình nón kép trong 2 phút ở tốc độ 10 vòng/phút.
10. Parafin lỏng được thêm nhỏ giọt vào 40 g hỗn hợp từ bước 9, và được trộn bằng tay để thu được hỗn hợp trộn được phân bố đồng nhất.
11. Hỗn hợp trộn được sàng qua rây #60 và sau đó được trộn với hỗn hợp còn lại từ bước 9 sử dụng thiết bị trộn hình nón kép trong 3 phút ở tốc độ 10 vòng/phút để thu được hỗn hợp trộn cuối cùng.

III. Chế phẩm

12. Hạt đông khô từ bước 8 được trộn với hỗn hợp trộn cuối cùng từ bước 11 trong thiết bị trộn hình nón kép trong 5 phút ở tốc độ 10 vòng/phút để thu được chế phẩm desloratadin chảy tự do.
13. Chế phẩm chảy tự do được đổ đầy vào thanh dài và đóng kín, ở 500 mg với mỗi thanh dài (xem Fig. 5).

Ví dụ so sánh A

Chế phẩm hạt về cơ bản được bào chế như được mô tả trong Ví dụ 1 sử dụng các thành phần sau:

	Thành phần	Lượng trong mỗi 1000 thanh dài (g)
1	Nhựa	33,0
2	Maltodextrin	129,0
3	Axit xitric	8,0
4	Nước	lượng đủ đến 200 g

Ví dụ so sánh B

Dược phẩm so sánh về cơ bản được bào chế như được mô tả trong Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hỗn hợp trộn chứa bột talc và các thành phần khác sau đây:

	Thành phần	Lượng trong mỗi 1000 thanh dài (g)
Hạt đông khô thu được từ chế phẩm lỏng gồm:		
1	Nhựa	33,0
2	Maltodextrin	127,0
3	Axit xitric	5,0
4	Nước	lượng đủ đến 200 g
Hỗn hợp trộn		
5	Axit xitric	3,0
6	Bột talc	2,5

Ví dụ so sánh C

Dược phẩm so sánh về cơ bản được bào chế như được mô tả trong Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hỗn hợp trộn chứa magie stearat và các thành phần khác sau đây:

	Thành phần	Lượng trong mỗi 1000 thanh dài (g)
Hạt đông khô thu được từ chế phẩm lỏng gồm:		
1	Nhựa	33,0
2	Maltodextrin	127,0
3	Axit xitric	5,0

4	Nước	lượng đủ đến 200 g
Hỗn hợp trộn		
5	Axit xitric	3,0
6	Magie stearat	2,5

Ví dụ so sánh D

Dược phẩm so sánh về cơ bản được bào chế như được mô tả trong Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hỗn hợp trộn chứa bột talc, magie stearat và các thành phần khác sau đây:

	Thành phần	Lượng trong mỗi 1000 thanh dài (g)
Hạt đông khô thu được từ chế phẩm lỏng gồm:		
1	Nhựa	33,0
2	Maltodextrin	127,0
3	Axit xitric	5,0
4	Nước	lượng đủ đến 200 g
Hỗn hợp trộn		
5	Axit xitric	3,0
6	Bột talc	1,3
7	Magie stearat	1,3

Ví dụ so sánh E

Dược phẩm so sánh về cơ bản được bào chế như được mô tả trong Ví dụ 1 bằng cách sử dụng hỗn hợp trộn chỉ chứa parafin lỏng và các thành phần khác sau đây:

	Thành phần	Lượng trong mỗi 1000 thanh dài (g)
Hạt đông khô thu được từ chế phẩm lỏng gồm:		
1	Nhựa	33,0
2	Maltodextrin	127,0
3	Axit xitric	5,0
4	Nước	lượng đủ đến 200 g
Hỗn hợp trộn		

5	Axit xitric	3,0
6	Parafin lỏng	2,5

Ví dụ so sánh F

Chế phẩm hạt về cơ bản được bào chế như được mô tả trong Ví dụ 2 sử dụng các thành phần sau:

	Thành phần	Lượng trong mỗi 1000 thanh dài (g)
1	Desloratadin	16,7
2	Nhựa	33,40
3	Maltodextrin	111,89
4	Axit xitric	8,0
5	Nước	lượng đủ đến 668 g

Ví dụ so sánh G

Dược phẩm so sánh về cơ bản được bào chế như được mô tả trong Ví dụ 2 bằng cách sử dụng hỗn hợp trộn chứa bột talc và các thành phần khác sau đây:

	Thành phần	Lượng trong mỗi 1000 thanh dài (g)
Hạt đông khô thu được từ chế phẩm lỏng gồm:		
1	Desloratadin	16,45
2	Nhựa	33,0
3	Maltodextrin	110,0
4	Axit xitric	5,0
5	Nước	lượng đủ đến 658 g
Hỗn hợp trộn		
6	Axit xitric	3,0
7	Bột talc	2,5

Ví dụ so sánh H

Dược phẩm so sánh về cơ bản được bào chế như được mô tả trong Ví dụ 2 bằng cách sử dụng hỗn hợp trộn chứa magie stearat và các thành phần khác sau đây:

	Thành phần	Lượng trong mỗi 1000 thanh dài (g)
Hạt đông khô thu được từ chế phẩm lỏng gồm:		
1	Desloratadin	16,45
2	Nhựa	33,0
3	Maltodextrin	110,0
4	Axit xitric	5,0
5	Nước	lượng đủ đến 658 g
Hỗn hợp trộn		
6	Axit xitric	3,0
7	Magie stearat	2,5

Ví dụ so sánh I

Dược phẩm so sánh về cơ bản được bào chế như được mô tả trong Ví dụ 2 bằng cách sử dụng hỗn hợp trộn chứa bột talc, magie stearat và các thành phần khác sau đây:

	Thành phần	Lượng trong mỗi 1000 thanh dài (g)
Hạt đông khô thu được từ chế phẩm lỏng gồm:		
1	Desloratadin	16,45
2	Nhựa	33,0
3	Maltodextrin	110,0
4	Axit xitric	5,0
5	Nước	lượng đủ đến 658 mg
Hỗn hợp trộn		
6	Axit xitric	3,0
7	Bột talc	1,3
8	Magie stearat	1,3

Ví dụ so sánh J

Dược phẩm so sánh về cơ bản được bào chế như được mô tả trong Ví dụ 2 bằng cách sử dụng hỗn hợp trộn chỉ chứa parafin lỏng và các thành phần khác sau đây:

	Thành phần	Lượng trong mỗi 1000 thanh dài (g)
Hạt đông khô thu được từ chế phẩm lỏng gồm:		
1	Desloratadin	16,45
2	Nhựa	33,0
3	Maltodextrin	127,0
4	Axit xitric	5,0
5	Nước	lượng đủ đến 200 g
Hỗn hợp trộn		
6	Axit xitric	3,0
7	Parafin lỏng	2,5

Ví dụ so sánh K

Được phẩm so sánh về cơ bản được bào chế như được mô tả trong Ví dụ 2 bằng cách sử dụng hỗn hợp trộn chỉ chứa sorbitol và các thành phần khác sau đây:

	Thành phần	Lượng trong mỗi 1000 thanh dài (g)
Hạt đông khô thu được từ chế phẩm lỏng gồm:		
1	Desloratadin	10,0
2	Nhựa	20,0
3	Maltodextrin	67,0
4	Axit xitric	3,0
5	Nước	lượng đủ đến 400 g
Hỗn hợp trộn		
6	Sorbitol	400,0

Ví dụ 3: Chế phẩm Sildenafil

Chế phẩm sildenafil được bào chế sử dụng các thành phần sau:

	Thành phần	Lượng trong mỗi 1000 thanh dài (g)
Hạt đông khô thu được từ chế phẩm lỏng gồm:		
1	Sildenafil xitrat	140,48
2	Natri hydroxit	30,12

3	Manitol	149,45
4	HPC-L	4,0
5	Nước tinh khiết	lượng đủ đến 1000 g
Hỗn hợp trộn		
6	Sorbitol	604,87
7	Axit xitric	64,63
8	Parafin lỏng	3,0

Quy trình sản xuất

I. Hạt đông khô

1. Natri hydroxit được hòa tan trong 370 mL nước tinh khiết trong điều kiện khuấy trên máy khuấy phía trên trong 10 phút ở 1000 vòng/phút
2. Sildenafil xitrat được phân tán đồng nhất vào dung dịch từ bước 1 trong điều kiện khuấy trong 30 phút.
3. Thể phân tán thu được ở bước 2 được làm đồng nhất ở 10000 vòng/phút trong 60 phút sử dụng thiết bị làm đồng nhất và máy khuấy phía trên.
4. Hydroxypropyl xenluloza L được hòa tan trong nước (166,5 g) và dung dịch được thêm vào thể phân tán từ bước 2 trong điều kiện khuấy.
5. Manitol được thêm vào thể phân tán.
6. Khối lượng cuối của dung dịch/thể phân tán được đưa đến 1000 g sử dụng nước tinh khiết.
7. Tiếp tục trộn dung dịch/thể phân tán trong 10 phút trong máy khuấy từ/phía trên.
8. Dung dịch/thể phân tán này được đổ đầy vào khay thép không gỉ và được sấy thăng hoa trong thiết bị làm đông khô.
9. Sau khi hoàn tất sấy thăng hoa, bánh đông khô được sàng qua rây #40 để thu được hạt đông khô.

II. Hỗn hợp trộn

10. Sorbitol được đưa qua rây #40 và được trộn với axit xitric đã được nghiền và sàng trong thiết bị trộn hình nón kép trong 2 phút ở tốc độ 10 vòng/phút.

11. Parafin lỏng được thêm nhỏ giọt vào 40 g hỗn hợp từ bước 10, và được trộn bằng tay để thu được hỗn hợp trộn được phân bố đồng nhất.
12. Hỗn hợp trộn được sàng qua rây #60 và sau đó được trộn với hỗn hợp còn lại từ bước 9 sử dụng thiết bị trộn hình nón kép trong 3 phút ở tốc độ 10 vòng/phút để thu được hỗn hợp trộn cuối cùng.

III. Chế phẩm

13. Hạt đông khô từ bước 9 được trộn với hỗn hợp trộn cuối cùng từ bước 12 trong thiết bị trộn hình nón kép trong 5 phút ở tốc độ 10 vòng/phút để thu được chế phẩm chảy tự do Sildenafil Xitrat.
14. Chế phẩm chảy tự do được đổ đầy vào thanh dài và đóng kín, ở 500 hoặc 1000 mg với mỗi thanh dài (xem Fig. 5).

Ví dụ 4: Chế phẩm Sildenafil

Chế phẩm Sildenafil về cơ bản được bào chế như được mô tả trong Ví dụ 3 sử dụng các thành phần sau:

	Thành phần	Lượng trong mỗi 1000 thanh dài (g)
Hạt đông khô thu được từ chế phẩm lỏng gồm:		
1	Sildenafil Xitrat	140,48
2	Natri hydroxit	30,12
3	Manitol	149,45
4	HPC-L	4,0
5	Nước tinh khiết	lượng đủ đến 1000 g
Hỗn hợp trộn		
6	Sorbitol	604,87
7	Viên axit tartric	64,63
8	Parafin lỏng	3,00

Ví dụ so sánh L

Chế phẩm hạt về cơ bản được bào chế như được mô tả trong Ví dụ 3 sử dụng các thành phần sau:

	Thành phần	Lượng trong mỗi 1000 thanh dài (g)
1	Sildenafil Xitrat	140,48
2	Natri hydroxit	30,12
3	Manitol	149,45
4	HPC-L	4,0
5	Nước tinh khiết	lượng đủ đến 1000 g

Ví dụ so sánh M

Dược phẩm so sánh về cơ bản được bào chế như được mô tả trong Ví dụ 3 bằng cách sử dụng hỗn hợp trộn chứa bột talc và các thành phần khác sau đây:

	Thành phần	Lượng trong mỗi 1000 thanh dài (g)
Hạt đông khô thu được từ chế phẩm lỏng gồm:		
1	Sildenafil Xitrat	140,48
2	Natri hydroxit	30,12
3	Manitol	149,45
4	HPC-L	4,0
5	Nước tinh khiết	lượng đủ đến 1000 g
Hỗn hợp trộn		
6	Axit xitric	64,63
7	Bột talc	3,0

Ví dụ so sánh N

Dược phẩm so sánh về cơ bản được bào chế như được mô tả trong Ví dụ 3 bằng cách sử dụng hỗn hợp trộn chứa magie stearat và các thành phần khác sau đây:

	Thành phần	Lượng trong mỗi 1000 thanh dài (g)
Hạt đông khô thu được từ chế phẩm lỏng gồm:		
1	Sildenafil Xitrat	140,48
2	Natri hydroxit	30,12
3	Manitol	149,45
4	HPC-L	4,0

5	Nước tinh khiết	lượng đủ đến 1000 g
Hỗn hợp trộn		
6	Axit xitric	64,63
7	Magie stearat	3,0

Ví dụ so sánh O

Dược phẩm so sánh về cơ bản được bào chế như được mô tả trong Ví dụ 3 bằng cách sử dụng hỗn hợp trộn chứa bột talc, magie stearat và các thành phần khác sau đây:

	Thành phần	Lượng trong mỗi 1000 thanh dài (g)
Hạt đông khô thu được từ chế phẩm lỏng gồm:		
1	Sildenafil Xitrat	140,48
2	Natri hydroxit	30,12
3	Manitol	149,45
4	HPC-L	4,0
5	Nước tinh khiết	lượng đủ đến 1000 g
Hỗn hợp trộn		
6	Axit xitric	64,63
7	Bột talc	1,50
8	Magie stearat	1,50

Ví dụ so sánh P

Dược phẩm so sánh về cơ bản được bào chế như được mô tả trong Ví dụ 3 bằng cách sử dụng hỗn hợp trộn chứa parafin lỏng và các thành phần khác sau đây:

	Thành phần	Lượng trong mỗi 1000 thanh dài (g)
Hạt đông khô thu được từ chế phẩm lỏng gồm:		
1	Sildenafil Xitrat	140,48
2	Natri hydroxit	30,12
3	Manitol	149,45
4	HPC-L	4,0

5	Nước tinh khiết	lượng đủ đến 1000 g
Hỗn hợp trộn		
6	Axit xitric	64,63
7	Parafin lỏng	3,0

Ví dụ so sánh Q

Được phẩm so sánh về cơ bản được bào chế như được mô tả trong Ví dụ 3 bằng cách sử dụng hỗn hợp trộn chứa sorbitol và các thành phần khác sau đây:

	Thành phần	Lượng trong mỗi 1000 thanh dài (g)
Hạt đông khô thu được từ chế phẩm lỏng gồm:		
1	Sildenafil Xitrat	140,48
2	Natri hydroxit	30,12
3	Manitol	149,45
4	HPC-L	4,0
5	Nước tinh khiết	lượng đủ đến 1000 g
Hỗn hợp trộn		
6	Sorbitol	604,87

Ví dụ 5: Chế phẩm Solifenacin

Chế phẩm Solifenacin được bào chế sử dụng các thành phần sau:

	Thành phần	Lượng trong mỗi 1000 thanh dài (g)
Hạt đông khô thu được từ chế phẩm lỏng gồm:		
1	Solifenacin	10,0
2	Polacrillin Kali (Nhựa)	20,0
3	Maltodextrin	67,0
4	Axit xitric	3,0
5	Nước	lượng đủ đến 400 g
Hỗn hợp trộn		
6	Sorbitol	394,5
7	Axit xitric	3,0

8	Parafin lỏng	2,5
---	--------------	-----

Quy trình sản xuất

I. Hạt đông khô

1. Solifenacin được hòa tan trong 140 g nước sử dụng máy khuấy từ/phía trên trong 5 phút.
2. Axit xitric được thêm vào ở điều kiện khuấy liên tục sử dụng máy khuấy từ/phía trên.
3. Nhựa được thêm vào ở điều kiện khuấy liên tục và thể phân tán hình thành được giữ ở trạng thái khuấy trong 1 giờ.
4. Maltodextrin được hòa tan trong 140 g nước trong cốc có mỏ riêng biệt & sau đó được thêm vào bước 3 ở điều kiện khuấy liên tục.
5. Khối lượng cuối của dung dịch/thể phân tán được đưa đến 400 g sử dụng nước tinh khiết.
6. Tiếp tục trộn dung dịch/thể phân tán trong 10 phút trong máy khuấy từ/phía trên.
7. Dung dịch/thể phân tán này được đổ đầy vào khay thép không gỉ và được sấy thăng hoa trong thiết bị làm đông khô.
8. Sau khi hoàn tất sấy thăng hoa, bánh đông khô được sàng qua rây #40 để thu được hạt đông khô.

II. Hỗn hợp trộn

9. Sorbitol được đưa qua rây #40 và được trộn với axit xitric đã được nghiền và sàng trong thiết bị trộn hình nón kép trong 2 phút ở tốc độ 10 vòng/phút.
10. Parafin lỏng được thêm nhỏ giọt vào 40 g hỗn hợp từ bước 9, và được trộn bằng tay để thu được hỗn hợp trộn được phân bố đồng nhất.
11. Hỗn hợp trộn được sàng qua rây #60 và sau đó được trộn với hỗn hợp còn lại từ bước 9 sử dụng thiết bị trộn hình nón kép trong 3 phút ở tốc độ 10 vòng/phút để thu được hỗn hợp trộn cuối cùng.

III. Chế phẩm

12. Hạt đông khô từ bước 8 được trộn với hỗn hợp trộn cuối cùng từ bước 11 trong thiết bị trộn hình nón kép trong 5 phút ở tốc độ 10 vòng/phút để thu được chế phẩm Solifenacin chảy tự do.

13. Chế phẩm chảy tự do được đổ đầy vào thanh dài và đóng kín, ở 500 mg với mỗi thanh dài (xem Fig. 5).

Ví dụ so sánh R

Chế phẩm hạt về cơ bản được bào chế như được mô tả trong Ví dụ 5 sử dụng các thành phần sau:

	Thành phần	Lượng trong mỗi 1000 thanh dài (g)
1	Solifenacin	16,5
2	Polacrillin Kali (Nhựa)	33,0
3	Maltodextrin	110,5
4	Axit xitric	5,0
5	Nước	lượng đủ đến 682 g

Ví dụ so sánh S

Dược phẩm so sánh về cơ bản được bào chế như được mô tả trong Ví dụ 5 bằng cách sử dụng hỗn hợp trộn chứa bột talc và các thành phần khác sau đây:

	Thành phần	Lượng trong mỗi 1000 thanh dài (g)
Hạt đông khô thu được từ chế phẩm lỏng gồm:		
1	Solifenacin	16,5
2	Polacrillin Kali (Nhựa)	33,0
3	Maltodextrin	110,5
4	Axit xitric	5,0
5	Nước	lượng đủ đến 682 g
Hỗn hợp trộn		
6	Axit xitric	3,0
7	Bột talc	2,5

Ví dụ so sánh T

Dược phẩm so sánh về cơ bản được bào chế như được mô tả trong Ví dụ 5 bằng cách sử dụng hỗn hợp trộn chứa magie stearat và các thành phần khác sau đây:

	Thành phần	Lượng trong mỗi 1000 thanh dài (g)
Hạt đông khô thu được từ chế phẩm lỏng gồm:		
1	Solifenacin	16,5
2	Polacrillin Kali (Nhựa)	33,0
3	Maltodextrin	110,5
4	Axit xitric	5,0
5	Nước	lượng đủ đến 682 g
Hỗn hợp trộn		
6	Axit xitric	3,0
7	Magie stearat	2,5

Ví dụ so sánh U

Dược phẩm so sánh về cơ bản được bào chế như được mô tả trong Ví dụ 5 bằng cách sử dụng hỗn hợp trộn chứa bột talc, magie stearat và các thành phần khác sau đây:

	Thành phần	Lượng trong mỗi 1000 thanh dài (g)
Hạt đông khô thu được từ chế phẩm lỏng gồm:		
1	Solifenacin	16,5
2	Polacrillin Kali (Nhựa)	33,0
3	Maltodextrin	110,5
4	Axit xitric	5,0
5	Nước	lượng đủ đến 682 g
Hỗn hợp trộn		
6	Axit xitric	3,0
7	Bột talc	1,3
8	Magie stearat	1,3

Ví dụ so sánh V

Dược phẩm so sánh về cơ bản được bào chế như được mô tả trong Ví dụ 5 bằng cách sử dụng hỗn hợp trộn chứa parafin lỏng và các thành phần khác sau đây:

	Thành phần	Lượng trong mỗi 1000 thanh dài (g)
Hạt đông khô thu được từ chế phẩm lỏng gồm:		
1	Solifenacin	16,5
2	Polacrillin kali (Nhựa)	33,0
3	Maltodextrin	110,5
4	Axit xitric	5,0
5	Nước	lượng đủ đến 682 g
Hỗn hợp trộn		
6	Axit xitric	3,0
7	Parafin lỏng	2,5

Ví dụ so sánh W

Dược phẩm so sánh về cơ bản được bào chế như được mô tả trong Ví dụ 5 bằng cách sử dụng hỗn hợp trộn chứa sorbitol và các thành phần khác sau đây:

	Thành phần	Lượng trong mỗi 1000 thanh dài (g)
Hạt đông khô thu được từ chế phẩm lỏng gồm:		
1	Solifenacin	10,0
2	Polacrillin kali (Nhựa)	20,0
3	Maltodextrin	67,0
4	Axit xitric	3,0
5	Nước	lượng đủ đến 400 g
Hỗn hợp trộn		
6	Sorbitol	400,0

Ví dụ 6: Kết quả của tỷ trọng khối & tỷ trọng riêng hạt

Tỷ trọng khối và tỷ trọng riêng hạt là quan trọng để hiểu về tính chất chảy của chế phẩm. Tỷ trọng khối của nguyên liệu là tỷ lệ của khối lượng với thể tích (gồm cả

thể tích trống giữa các hạt) của mẫu bột chưa vỗ. Tỷ trọng riêng hạt là tỷ trọng khối tăng thu được sau khi vỗ cơ học vật chứa chứa mẫu bột. Tỷ trọng riêng hạt thu được bằng cách vỗ cơ học ống trụ được chia độ chứa mẫu cho đến khi rất ít sự thay đổi thêm về thể tích được quan sát thấy. Do tương tác giữa các hạt ảnh hưởng đến tính chất tạo khối của bột cũng là tương tác ảnh hưởng đến tính chảy của bột, việc so sánh tỷ trọng khối & tỷ trọng riêng hạt có thể đưa ra thông số đo mức độ quan trọng tương đối của các tương tác này trong bột xác định. So sánh này thường được sử dụng làm chỉ số về khả năng chảy của bột, ví dụ chỉ số Tính chịu nén hoặc tỷ số Hausner:

Chỉ số Tính chịu nén (chỉ số Carr):

$$\frac{100(V_0 - V_f)}{V_0}$$

Tỷ số Hausner:

$$\frac{V_0}{V_f}$$

V_0 = thể tích biểu kiến chưa được thiết lập (thể tích khối)

V_f = thể tích riêng hạt cuối cùng

Giá trị của chỉ số Tính chịu nén và tỷ số Hausner càng thấp, tính chất chảy của bột càng tốt.

Quy trình xác định tỷ trọng khối:

Theo Dược điển Mỹ (USP) Chương <616>, Phương pháp I, sử dụng ống trụ 100-mL đọc được đến 1 mL và lượng bột sao cho thể tích biểu kiến chưa vỗ của nó nằm trong khoảng từ 50 đến 100 mL.

Quy trình xác định tỷ trọng riêng hạt:

Theo Dược điển Mỹ (USP) Chương <616>, Phương pháp I, với các chi tiết sau đây:

- Ống trụ được chia độ 100-mL (đọc được đến 1 mL) có khối lượng 130 ± 16 g được gắn lên vật chứa có khối lượng 240 ± 12 g.

- 10, 500, và 1250 lần vỗ trên mẫu bột được thực hiện và các thể tích tương ứng V_{10} , V_{500} , và V_{1250} với đơn vị chia độ gần nhất được đo.
- Nếu sự chênh lệch giữa V_{500} và V_{1250} nhỏ hơn hoặc bằng 1 mL, V_{1250} là thể tích sau khi vỗ.
- Nếu sự chênh lệch giữa V_{500} và V_{1250} lớn hơn 1 mL, phép đo được lặp lại trong các gia tăng như 1250 lần vỗ, cho đến khi sự chênh lệch giữa các phép đo liên tiếp nhỏ hơn hoặc bằng 1 mL.
- Kết quả:

Chế phẩm	Tỷ trọng khối (g/ml)	Tỷ trọng riêng hạt (g/ml)	Chỉ số Carr	Tỷ số Hausner
Ví dụ 1	0,476	0,652	26,984	1,370
Ví dụ 2	0,50	0,64	21,67	1,28
Ví dụ so sánh A	0,192	0,333	42,308	1,733
Ví dụ so sánh B	0,200	0,341	41,333	1,705
Ví dụ so sánh C	0,231	0,385	40,000	1,667
Ví dụ so sánh D	0,208	0,366	43,056	1,756
Ví dụ so sánh E	0,160	0,273	41,489	1,709
Ví dụ so sánh F	0,24	0,37	33,87	1,51
Ví dụ so sánh G	0,24	0,41	41,27	1,70
Ví dụ so sánh H	0,27	0,39	30,91	1,45
Ví dụ so sánh I	0,26	0,39	34,48	1,53
Ví dụ so sánh J	0,21	0,41	49,32	1,97
Ví dụ so sánh K	0,44	0,63	29,41	1,42
Ví dụ 3	0,417	0,690	39,69	1,655
Ví dụ 4	0,444	0,714	37,77	1,607
Ví dụ so sánh L	0,278	0,488	43,065	1,756
Ví dụ so sánh M	0,308	0,541	43,07	1,757
Ví dụ so sánh N	0,323	0,556	41,93	1,722
Ví dụ so sánh O	0,323	0,541	40,32	1,676
Ví dụ so sánh P	0,286	0,513	44,28	1,795

Ví dụ so sánh Q	0,408	0,667	38,77	1,633
Ví dụ 5	0,429	0,667	35,714	1,556
Ví dụ so sánh R	0,217	0,375	42,029	1,725
Ví dụ so sánh S	0,224	0,395	43,284	1,763
Ví dụ so sánh T	0,238	0,395	39,683	1,658
Ví dụ so sánh U	0,238	0,395	39,683	1,658
Ví dụ so sánh V	0,188	0,375	50,000	2,000
Ví dụ so sánh W	0,435	0,667	34,783	1,533

Ví dụ 7: Góc nghiêng

Góc nghiêng được sử dụng để mô tả tính chất chảy của chất rắn. Góc nghiêng là đặc trưng liên quan đến ma sát giữa các hạt hoặc tính chống lại chuyển động giữa các hạt. Góc nghiêng là góc ba chiều, không đối (so với nền nằm ngang) được giả định bởi cột giống hình nón của nguyên liệu.

Quy trình (theo USP General Chapter <1174>):

Góc nghiêng được tạo thành trên nền cố định với mép duy trì để duy trì lớp bột trên nền. Nền này cần phải không rung. Chiều cao của phễu được thay đổi để tạo thành một cách cẩn thận dạng nón đối xứng của bột. Cần thực hiện cẩn thận để ngăn ngừa sự rung động khi phễu chuyển động. Chiều cao phễu cần được duy trì khoảng 2–4 cm từ đỉnh của cột bột khi nó được tạo thành để giảm thiểu tác động của việc rơi bột lên chóp nón. Nếu dạng nón đối xứng của bột không thể thu được thành công hoặc tái sử dụng, phương pháp này không phù hợp. Góc nghiêng được xác định bằng cách đo chiều cao của nón bột và tính góc nghiêng (α) từ phương trình sau:

$$\tan(\alpha) = \text{chiều cao} / 0,5 \text{ nền.}$$

Kết quả:

Chế phẩm	Góc nghiêng (độ)	Đặc tính chảy
Ví dụ 1	34	Tốt
Ví dụ 2	36,66	Trung bình
Ví dụ so sánh A	Các chế phẩm này không đi qua phễu nguyên trạng do sự	

Ví dụ so sánh B	tạo thành lỗ chuột và tính chất chảy kém và do đó không thể được phân tích	
Ví dụ so sánh C		
Ví dụ so sánh D		
Ví dụ so sánh E		
Ví dụ so sánh F		
Ví dụ so sánh G		
Ví dụ so sánh H		
Ví dụ so sánh I		
Ví dụ so sánh J		
Ví dụ so sánh K	41,10	Kém
Ví dụ 3	34	Tốt
Ví dụ 4	35	Tốt
Ví dụ so sánh L	37	Trung bình
Ví dụ so sánh M	Các chế phẩm không đi qua phễu nguyên trạng do sự tạo thành lỗ chuột và tính chất chảy kém và do đó không thể được phân tích	
Ví dụ so sánh N		
Ví dụ so sánh O	36	Trung bình
Ví dụ so sánh P	Chế phẩm không đi qua phễu nguyên trạng do sự tạo thành lỗ chuột và tính chất chảy kém và do đó không thể được phân tích	
Ví dụ so sánh Q	32	Tốt
Ví dụ 5	31	Tốt
Ví dụ so sánh R	36	Trung bình
Ví dụ so sánh S	Chế phẩm không đi qua phễu nguyên trạng do sự tạo thành lỗ chuột và tính chất chảy kém và do đó không thể được phân tích	
Ví dụ so sánh T	36	Trung bình
Ví dụ so sánh U	37	Trung bình
Ví dụ so sánh V	Chế phẩm không đi qua phễu nguyên trạng do sự tạo thành lỗ chuột và tính chất chảy kém và do đó không thể được phân tích	
Ví dụ so sánh W	35	Tốt

Ví dụ 8: Lượng ẩm

Được phẩm được đặt vào các đĩa petri hở, sau đó đặt vào Climacel được duy trì ở 25°C/75% RH để mô phỏng trạng thái phơi dưới độ ẩm cao. Lượng ẩm của mỗi chế phẩm được phân tích sau 1, 2 và 6 giờ trong Climacel. Lượng ẩm được đánh giá bằng cách sử dụng USP General Chapter 921 – phương pháp xác định nước.

Kết quả:

Chế phẩm	Lượng ẩm (% khối lượng)			
	Ban đầu	1 giờ	2 giờ	6 giờ
Ví dụ 1	1,19	2,27	3,65	6,82
Ví dụ 2	1,49	3,08	5,80	7,88
Ví dụ so sánh A	4,24	5,33	8,10	12,49
Ví dụ so sánh B	4,40	5,12	8,31	13,11
Ví dụ so sánh C	4,57	5,77	6,98	13,28
Ví dụ so sánh D	4,11	5,45	8,67	14,54
Ví dụ so sánh E	4,34	5,48	7,96	13,64
Ví dụ so sánh F	5,30	6,97	10,60	14,54
Ví dụ so sánh G	5,31	8,16	11,65	15,23
Ví dụ so sánh H	4,95	7,77	9,96	14,11
Ví dụ so sánh I	5,10	7,91	9,78	14,23
Ví dụ so sánh J	6,32	9,00	10,92	14,57
Ví dụ so sánh K	1,66	4,60	5,86	9,77
Ví dụ 3	2,1	3,01	4,45	10,95
Ví dụ 4	2,09	2,89	4,68	11,39
Ví dụ so sánh L	4,73	6,72	9,12	14,24
Ví dụ so sánh M	4,08	5,94	7,57	12,92
Ví dụ so sánh N	4,07	6,69	7,9	12,75
Ví dụ so sánh O	4,1	5,83	8,26	13,43
Ví dụ so sánh P	4,03	6,54	8,54	13,41
Ví dụ so sánh Q	2,05	3,2	4,86	12,06
Ví dụ 5	1,17	2,98	3,8	5,65
Ví dụ so sánh R	4,65	10,19	14,64	13
Ví dụ so sánh S	4,46	13,56	10,87	13,26
Ví dụ so sánh T	4,14	10,24	10,11	13,42

Ví dụ so sánh U	4,62	14,82	8,59	10,14
Ví dụ so sánh V	4,95	12,68	8,58	12,42
Ví dụ so sánh W	1,94	2,49	3,11	8,37

Ví dụ 9: Tính chất chống dính

Tính chất chống dính của chế phẩm được đo bằng cách xác định lượng còn lại sử dụng quy trình sau:

Quy trình

Dược phẩm được đổ đồng nhất vào 10 thanh dài được làm từ các lớp dẻo như được mô tả trên Fig. 5. Khối lượng đổ của mỗi thanh dài được ghi lại để đối chiếu. Thanh dài đã đổ được đóng kín sử dụng máy đóng kín. Thanh dài đã đóng kín được giữ trên máy dịch chuyển rung trong 30 phút để dồn chế phẩm vào các góc của thanh dài. Mỗi thanh dài được mở bằng cách cắt từ một bên được đóng kín. Chế phẩm từ mỗi thanh dài được lấy ra và được cân trên cân hiệu chỉnh để đo lượng chế phẩm thu hồi từ mỗi thanh dài. Lượng còn lại được tính sử dụng công thức sau:

$$(\text{Khối lượng đổ đầy của thanh dài}) - (\text{Lượng thu hồi từ thanh dài}) = \text{Lượng còn lại}$$

Kết quả

Chế phẩm	% Lượng còn lại	Độ lệch chuẩn
Ví dụ 1	2,04	0,39
Ví dụ 2	1,35	0,35
Ví dụ so sánh A	6,49	1,14
Ví dụ so sánh B	4,98	0,99
Ví dụ so sánh C	7,39	0,73
Ví dụ so sánh D	5,11	1,03
Ví dụ so sánh E	4,10	0,99
Ví dụ so sánh F	4,76	0,80
Ví dụ so sánh G	4,75	0,91
Ví dụ so sánh H	4,02	0,56
Ví dụ so sánh I	4,04	0,34
Ví dụ so sánh J	3,02	2,20

Ví dụ so sánh K	1,94	0,50
Ví dụ 3	0,63	0,11
Ví dụ 4	0,6	0,11
Ví dụ so sánh L	2,28	0,86
Ví dụ so sánh M	2,78	0,57
Ví dụ so sánh N	2,08	0,43
Ví dụ so sánh O	2,25	0,34
Ví dụ so sánh P	1,42	0,65
Ví dụ so sánh Q	0,96	0,20
Ví dụ 5	2,15	0,22
Ví dụ so sánh R	4,72	1,22
Ví dụ so sánh S	8,19	3,88
Ví dụ so sánh T	10,65	4,50
Ví dụ so sánh U	10,68	5,85
Ví dụ so sánh V	* Khối lượng ẩm với tính chảy rất kém	
Ví dụ so sánh W	4,73	3,09

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm rắn, chảy tự do, chứa (i) hạt đông khô chứa thành phần dược tính được chọn từ nhóm gồm desloratadin, montelukast, solifenacin, silodosin, sildenafil, muối được dụng của thành phần hoạt tính nêu trên, desmopressin, và desmopressin axetat, trong đó hạt đông khô không chứa parafin lỏng, và (ii) hỗn hợp trộn chứa sorbitol, parafin lỏng và tùy ý, axit xitric, trong đó:

dược phẩm này chứa 0,01% đến 30% khối lượng là thành phần dược tính, 0% đến 30% khối lượng là tá dược được dụng khác, trong đó tỷ lệ khối lượng/khối lượng của thành phần dược tính với hỗn hợp trộn dạng rắn là 0,01-30:70-99,99; và

hỗn hợp trộn chứa 95 đến 99,9% khối lượng là sorbitol, 0,1% đến 5% khối lượng là parafin lỏng, và tùy ý, axit xitric,

được tạo ra bởi quy trình bao gồm các bước:

(a) tạo hạt đông khô chứa thành phần dược tính;

(b) tạo hỗn hợp trộn chứa sorbitol, parafin lỏng và tùy ý, axit xitric; và

(c) trộn hỗn hợp trộn thu được ở bước (b) với hạt đông khô thu được ở bước (a).

2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó hỗn hợp trộn chứa axit xitric.

3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa 0,1% đến 28% khối lượng thành phần dược tính, và 5% đến 30% khối lượng một hoặc nhiều tá dược được dụng khác.

4. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó hỗn hợp trộn chứa 96 đến 99,5% khối lượng là sorbitol, 0,5% đến 4% khối lượng là parafin lỏng, và 0,5 đến 2% khối lượng là axit xitric.

5. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó hỗn hợp trộn gồm 95 đến 99,9% khối lượng là sorbitol, 0,1% đến 5% khối lượng là parafin lỏng, và 0 đến 4% khối lượng là axit xitric.

6. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó thành phần dược tính là desloratadin.

7. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó thành phần dược tính là sildenafil.

8. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó thành phần dược tính là solifenacin.

9. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó thành phần được tính là desmopressin.
10. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó thành phần được tính là desmopressin axetat.
11. Bao gói chứa dược phẩm theo điểm 1.
12. Bao gói theo điểm 11 được chọn từ nhóm gồm gói và thanh dài.
13. Dược phẩm theo điểm 3, trong đó hỗn hợp trộn chứa 96% đến 99,5% khối lượng là sorbitol, 0,5% đến 4% khối lượng là parafin lỏng, và 0,5% đến 2% khối lượng là axit xitric.
14. Dược phẩm theo điểm 3, trong đó hỗn hợp trộn chứa 95% đến 99,5% khối lượng là sorbitol, 0,1% đến 5% khối lượng là parafin lỏng, và 0,5% đến 2% khối lượng là axit xitric.
15. Dược phẩm rắn, chảy tự do, chứa (i) hạt đông khô chứa thành phần được tính được chọn từ nhóm gồm desloratadin, montelukast, solifenacin, silodosin, sildenafil, muối được dụng của các thành phần hoạt tính nêu trên, desmopressin, và desmopressin axetat, và (ii) hỗn hợp trộn chứa sorbitol, parafin lỏng, và tùy ý, axit xitric, trong đó:

được phẩm này chứa 0,01% đến 30% khối lượng là thành phần được tính, 0% đến 30% khối lượng là tá dược được dụng, trong đó tỷ lệ khối lượng/khối lượng của thành phần được tính với hỗn hợp trộn dạng rắn là 0,01-30:70-99,99; và

hỗn hợp trộn chứa 95 đến 99,9% khối lượng là sorbitol, 0,1% đến 5% khối lượng là parafin lỏng, và tùy ý, axit xitric,

được tạo ra bởi quy trình bao gồm các bước:

 - (a) tạo hạt đông khô chứa thành phần được tính;
 - (b) tạo hỗn hợp trộn chứa sorbitol, parafin lỏng và tùy ý, axit xitric; và
 - (c) trộn hỗn hợp trộn thu được ở bước (b) với hạt đông khô thu được ở bước (a).
16. Dược phẩm theo điểm 15, trong đó hỗn hợp trộn chứa axit xitric.
17. Dược phẩm theo điểm 15, trong đó hỗn hợp trộn chứa 96 đến 99,5% khối lượng là sorbitol, 0,5% đến 4% khối lượng là parafin lỏng, và 0,5 đến 2% khối lượng là axit xitric.
18. Dược phẩm theo điểm 15, trong đó hỗn hợp trộn gồm 95 đến 99,9% khối lượng

là sorbitol, 0,1% đến 5% khối lượng là parafin lỏng, và 0 đến 4% khối lượng là axit xitric.

19. Dược phẩm theo điểm 15, trong đó dược phẩm này chứa 0,1% đến 28% khối lượng là thành phần dược tính, và 5% đến 30% khối lượng là một hoặc nhiều tá dược được dùng.

20. Dược phẩm theo điểm 19, trong đó hỗn hợp trộn chứa 96 đến 99,5% khối lượng là sorbitol, 0,5% đến 4% khối lượng là parafin lỏng, và 0,5 đến 2% khối lượng là axit xitric.

21. Dược phẩm theo điểm 19, trong đó hỗn hợp trộn gồm 95 đến 99,9% khối lượng là sorbitol, 0,1% đến 5% khối lượng là parafin lỏng, và 0 đến 4% khối lượng là axit xitric.

22. Dược phẩm theo điểm 15, trong đó thành phần dược tính là desloratadin.

23. Dược phẩm theo điểm 15, trong đó thành phần dược tính là sildenafil.

24. Dược phẩm theo điểm 15, trong đó thành phần dược tính là solifenacin.

25. Dược phẩm theo điểm 15, trong đó thành phần dược tính là desmopressin.

26. Dược phẩm theo điểm 15, trong đó thành phần dược tính là desmopressin axetat.

27. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó hỗn hợp trộn không chứa axit xitric.

28. Dược phẩm theo điểm 15, trong đó hỗn hợp trộn không chứa axit xitric.

Fig. 1:

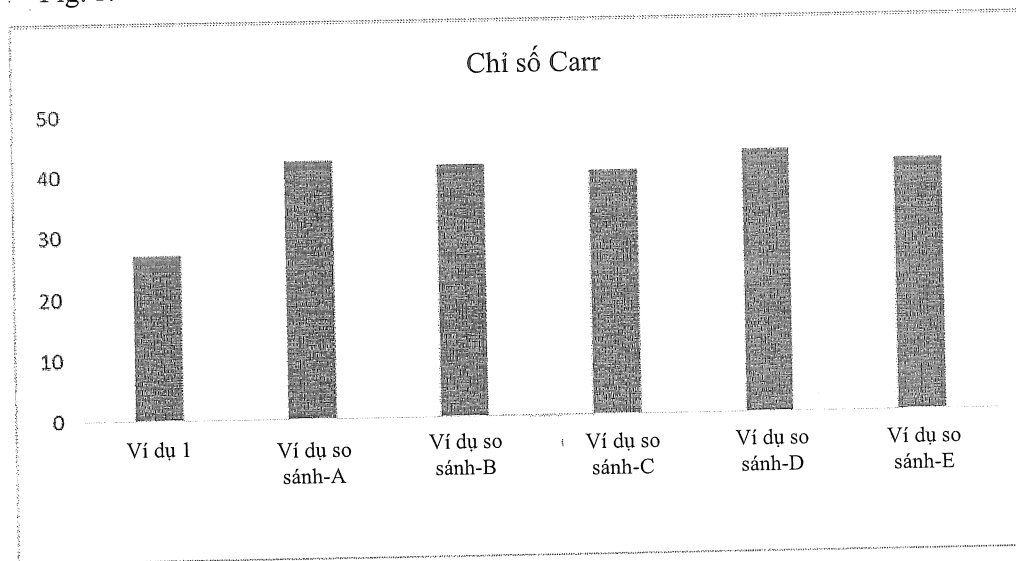


Fig. 2

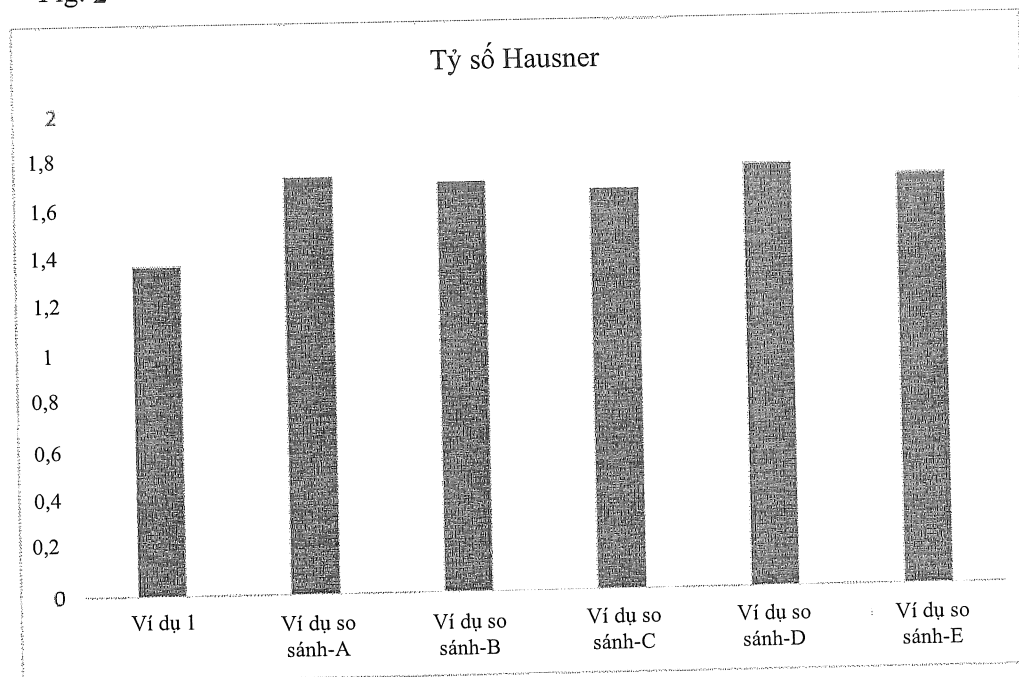


Fig. 3

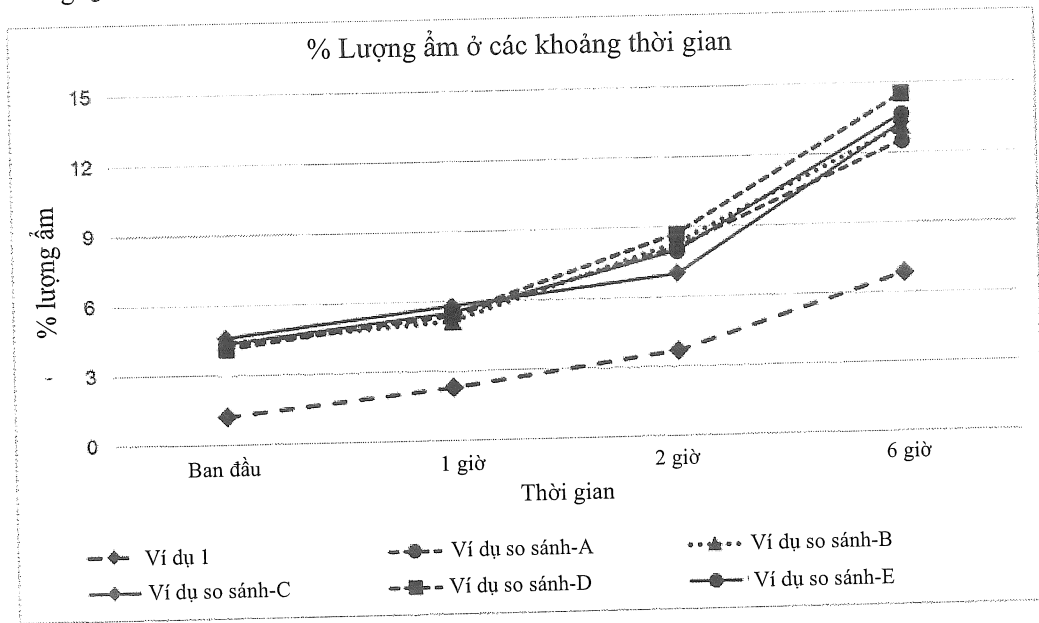


Fig. 4

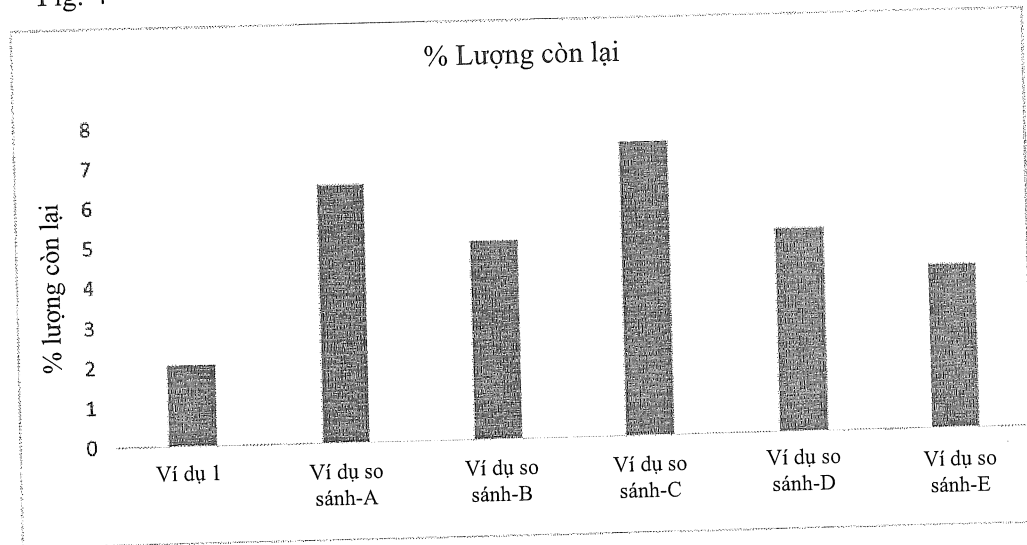


Fig. 5

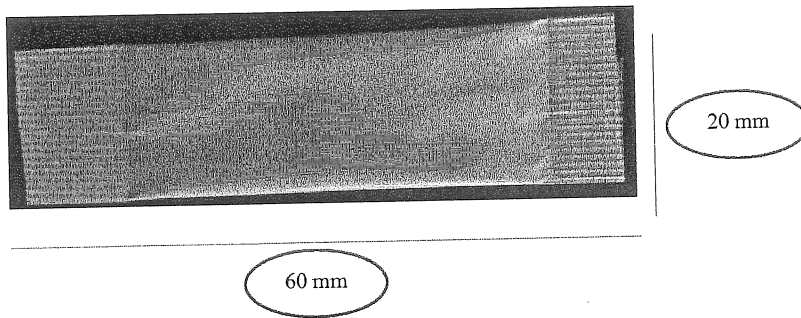


Fig. 6

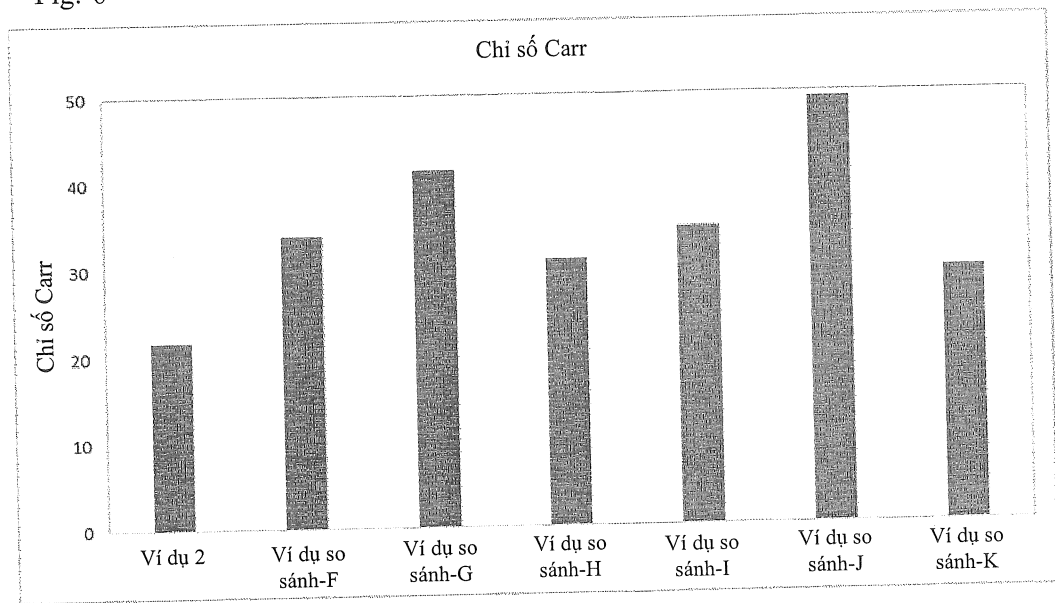


Fig. 7

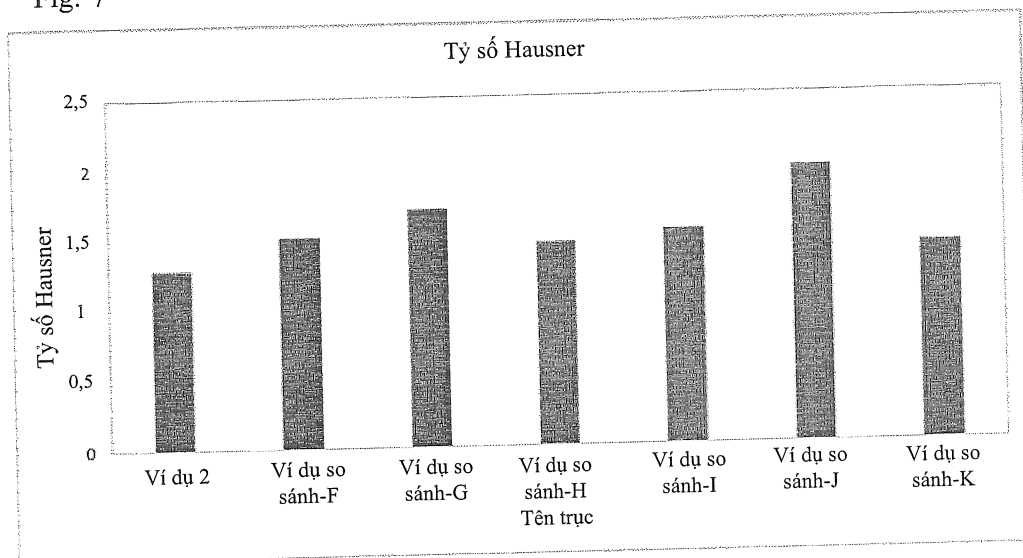


Fig. 8

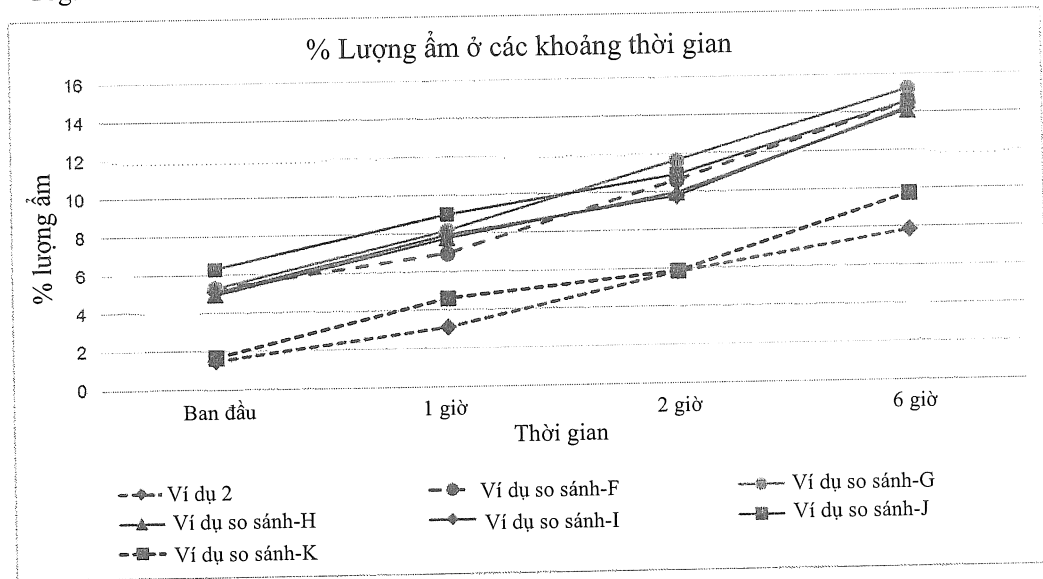


Fig. 9

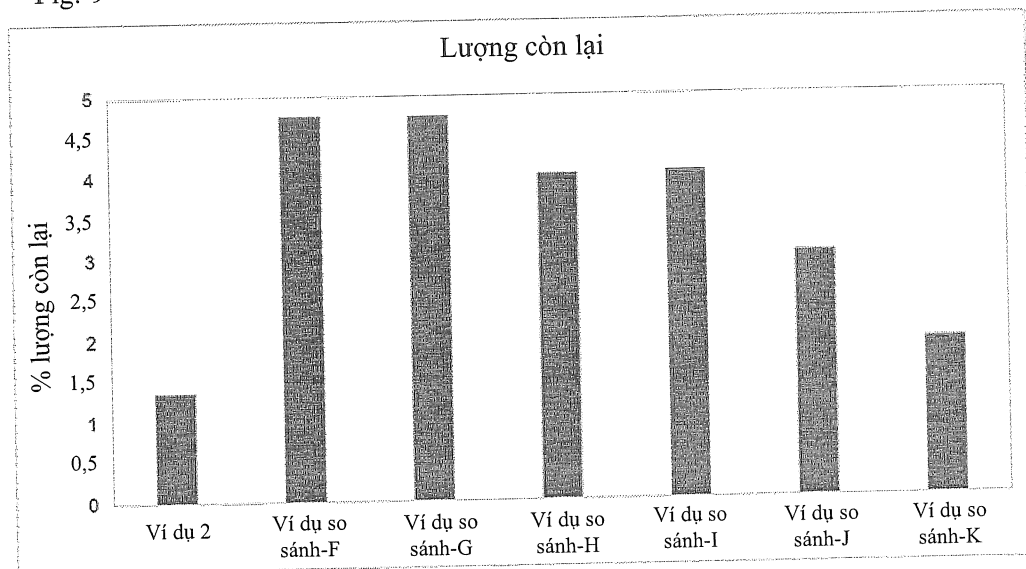


Fig. 10

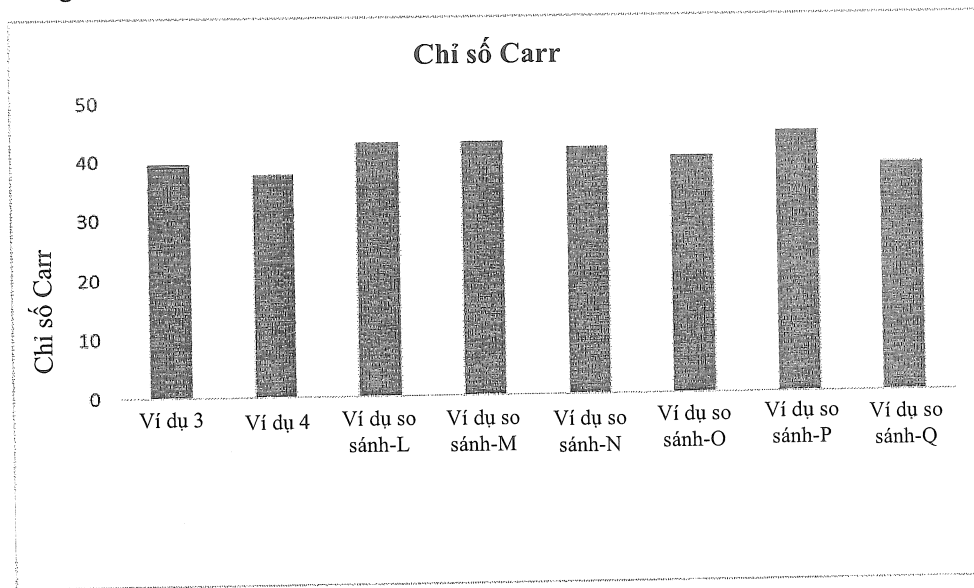


Fig. 11

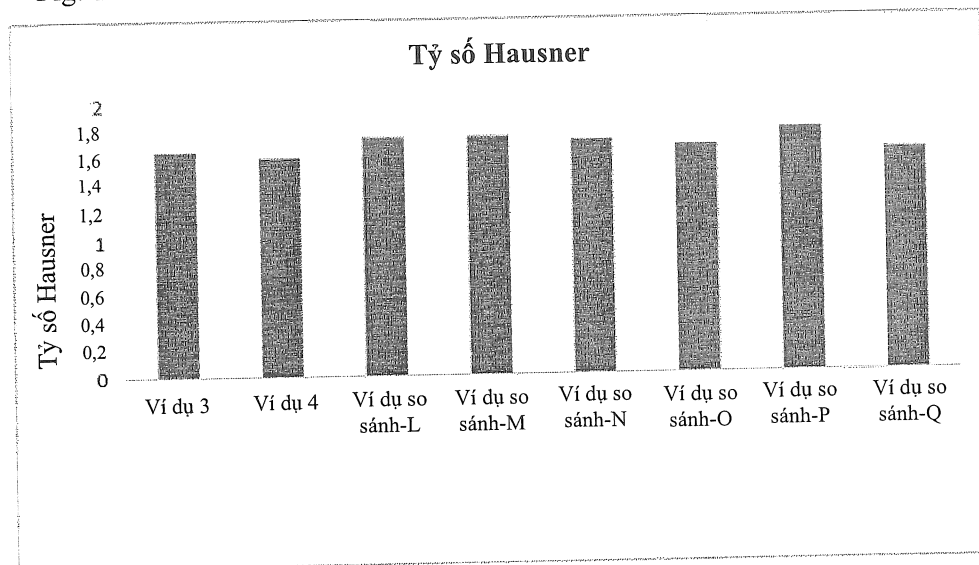


Fig. 12

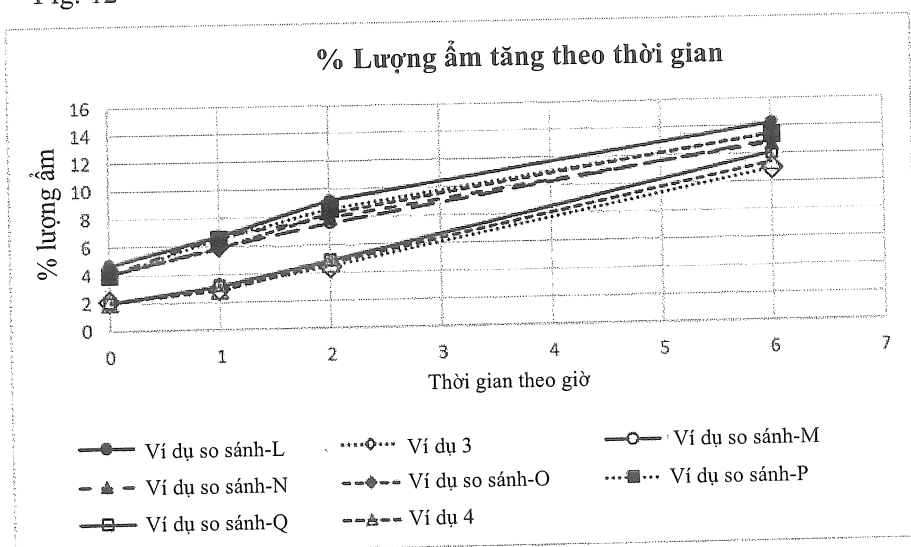


Fig. 13

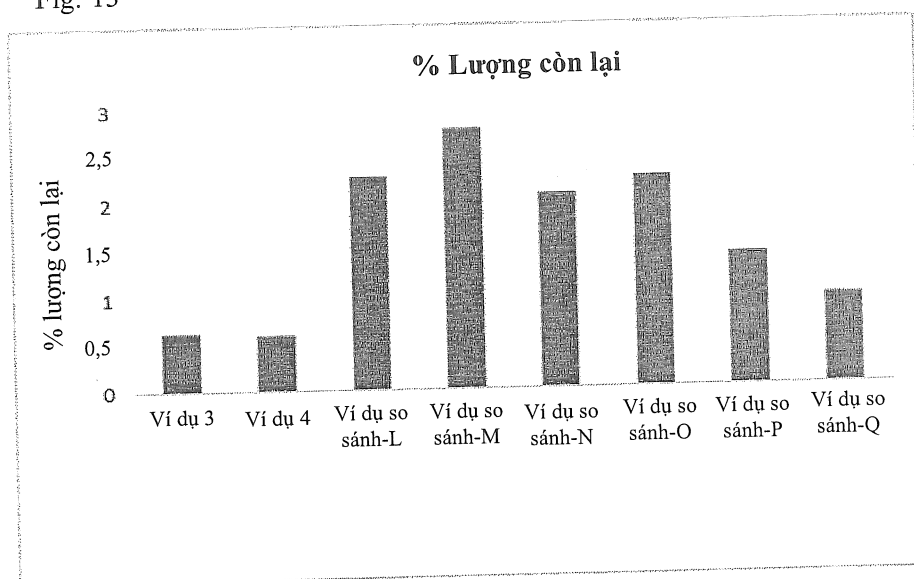


Fig. 14

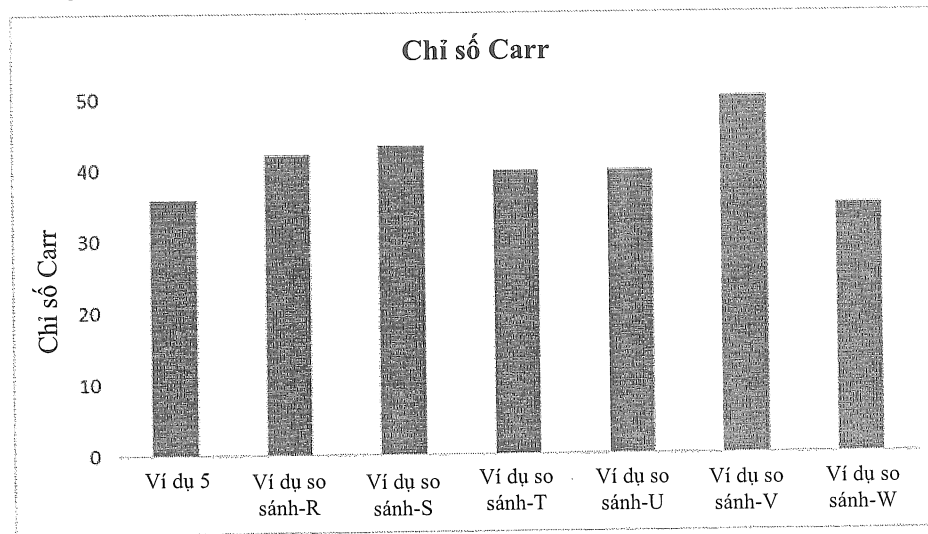


Fig. 15

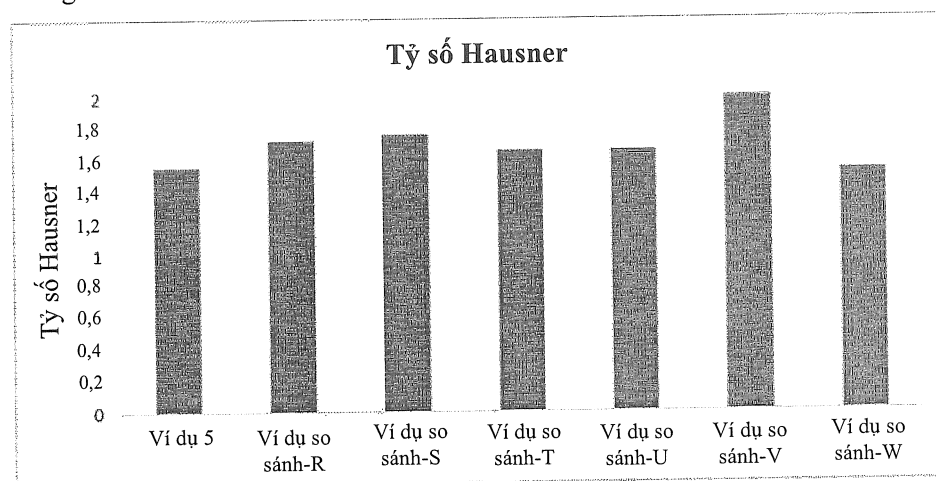


Fig. 16

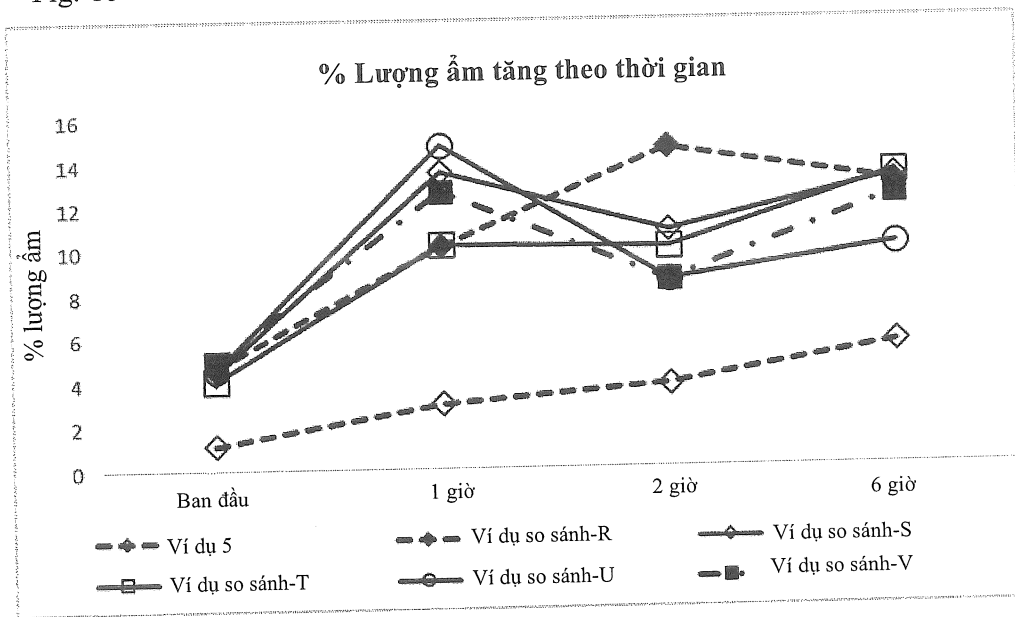


Fig. 17

